UAlg ESS
UNIVERSIDADE DO ALGARVE
ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE

GENÉTICA CLÍNICO-LABORATORIAL

Aula 4

Licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais

2016/17
1º Semestre

Sumário

Modificações aos princípios básicos da Genética

1. Doença de Huntington
2. Dominância e codominância
3. Alelos Letais
4. Alelos Múltiplos
5. Interações Genéticas:

   5.1 Novos fenótipos;

   5.2 Epistase;

   5.3 Sexo e hereditariedade

6 . Herança citoplasmática

7. Imprinting Genómico

Modificações aos princípios básicos da Genética

Doença de Huntington

Doença neurológica progressiva sem cura ou tratamento efetivo

- Igual frequência em homens e mulheres
- Normalmente ocorre em todas as gerações, quando ao menos um dos progenitores é afetado pela doença
- Aproximadamente ½ da descendência é afetada

→ **Doença (característica) autossómica dominante**

Modificações aos princípios básicos da Genética

Doença de Huntington

→ Doença (*característica*) autossómica dominante

Se ocorre/aparece depois dos 15 anos → progressão rápida

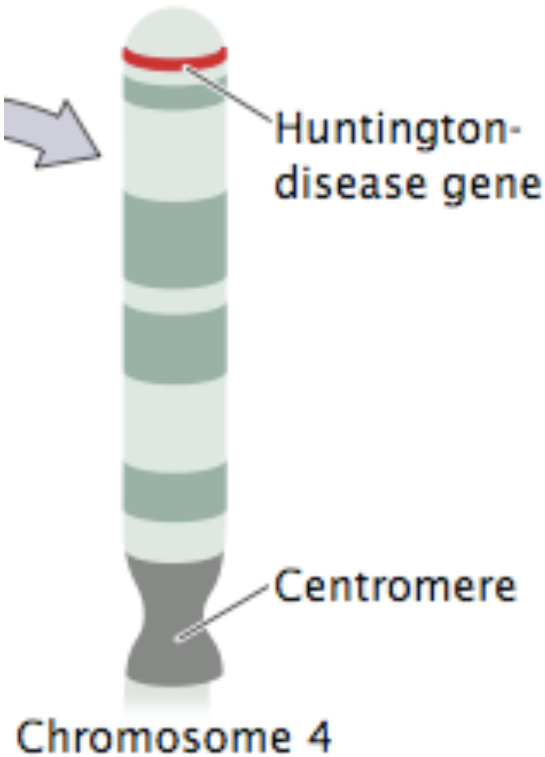
Se ocorre/ aparece depois dos 30 anos → progressão lenta

Esperança de vida de 10 a 30 anos após o aparecimento da doença

De acordo com as leis de Mendel, homens e mulheres transmitem características autossómicas dominantes com igual frequência e cruzamentos iguais deveriam originar o mesmo resultado; no entanto, para o caso de jovens afetados com doença de Huntington os princípios de Mendel não se aplicam

Modificações aos princípios básicos da Genética

Doença de Huntington



- A doença é causada por uma mutação num gene localizado no braço curto do cromossoma 4 (identificado em 1993)
- Este gene codifica para características genéticas que não seguem as leis de Mendel
- A mutação responsável pela doença ocorre numa zona instável do cromossoma, capaz e expandir e contrair o seu tamanho (e portanto a sequencia de DNA) ao longo das gerações.
- Esta propriedade leva a diferentes fenótipos (e genótipos) para a mesma doença, transmitida entre gerações

Modificações aos princípios básicos da Genética

- O exemplo da doença de Huntington, não significa que o Mendel estava errado, mas sim que as leis de Mendel são insuficientes para explicar a hereditariedade de **todas** as características genéticas.

- As modificações aos princípios básicos da genética raramente alteram a maneira como os genes são herdados. Estas modificações apenas afetam a forma sob a qual um gene determina um fenótipo.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Dominância, Dominância Incompleta e Codominância

Type of Dominance	Definition
Dominance	Phenotype of the heterozygote is the same as the phenotype of one of the homozygotes
Incomplete dominance	Phenotype of the heterozygote is intermediate (falls within the range) between the phenotypes of the two homozygotes
Codominance	Phenotype of the heterozygote includes the phenotypes of both homozygotes

Modificações aos princípios básicos da Genética

Dominância, Dominância Incompleta e Codominância

É importante relembrar que o tipo de dominância afeta o fenótipo produzido pelos genes, mas não afeta a maneira em que os genes são herdados.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Codominância

O fenótipo de um individuo heterozigótico não é o intermedio entre os dois fenótipos heterozigóticos, mas sim os dois fenótipos heterozigóticos expressos ao mesmo tempo.

Exemplo:

Fibrose Quística – mutação do gene CFTR no braço longo do cromossoma 7, que codifica para a proteína *cystic fibrosis transmenbrane conductance regulato*r (CFTR) (transportadora do ião cloro)

Modificações aos princípios básicos da Genética

Codominância

Exemplo: Fibrose Quística

Vias Aéreas:
Infecção e secura dos canais bronquiais levam a dificuldades na respiração. Estas infecções podem, inclusive, destruir os pulmões. Dos doentes com fibrose cística a maior parte das mortes ocorrem devido a infecções pulmonares.

Fígado:
Obstrucção dos pequenos ductos biliares impede a digestão e prejudica a função hepática em cerca de 5% dos doentes.

Pâncreas:
Oclusão dos ductos previne o pâncres de secretar enzimas muito fortes para o duodeno em cerce de 65% dos doentes.

Intestino delgado:
Obstrucção do canal por alimento pode necessitar de intervenção cirúrgica em cerca de 10% dos recém-nascidos.

Trato reprodutivo:
Cerca de 95% dos homens com fibrose quística são inférteis devido à ausência de finos ductos como os vasos deferentes. Ocasionalmente as mulheres tornam-se inférteis por causa de uma deposição anormal de muco que impede o esperma de entrar no útero.

Pele:
Malfunção das glândulas sudoríparas o que leva a que o suor tenha excesso de NaCl. Esta anomalia serve como meio de diagnóstico.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Codominância

Exemplo: Fibrose Quística

- Heterozigóticos (um alelo normal e um alelo mutado): produzem ambas as proteínas, a normal e a mutada.

- Os níveis moleculares da proteína e os alelos são codominantes porque ambos os alelos são expressos num individuo heterozigótico.

- No entanto, como o alelo normal produz proteína suficiente para o transporte transmembranar do ião cloro, os indivíduos heterozigóticos não são afetados pela doença.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Alelos Letais

Alelos que causam a morte, frequentemente num estado prematuro do desenvolvimento embrionário.

Desta forma, um ou mais genótipos ficam a faltar na descendência de um cruzamento.

Não são cumpridos as proporções (rácios) de genótipos definidos pelas leis de Mendel

Modificações aos princípios básicos da Genética

Alelos Letais

Os alelos letais podem portanto modificar o rácio da descendência de um cruzamento

No exemplo cruzamos 2 ratos amarelos (Y –alelo letal recessivo).

É esperado:

1/4 YY - Amarelo

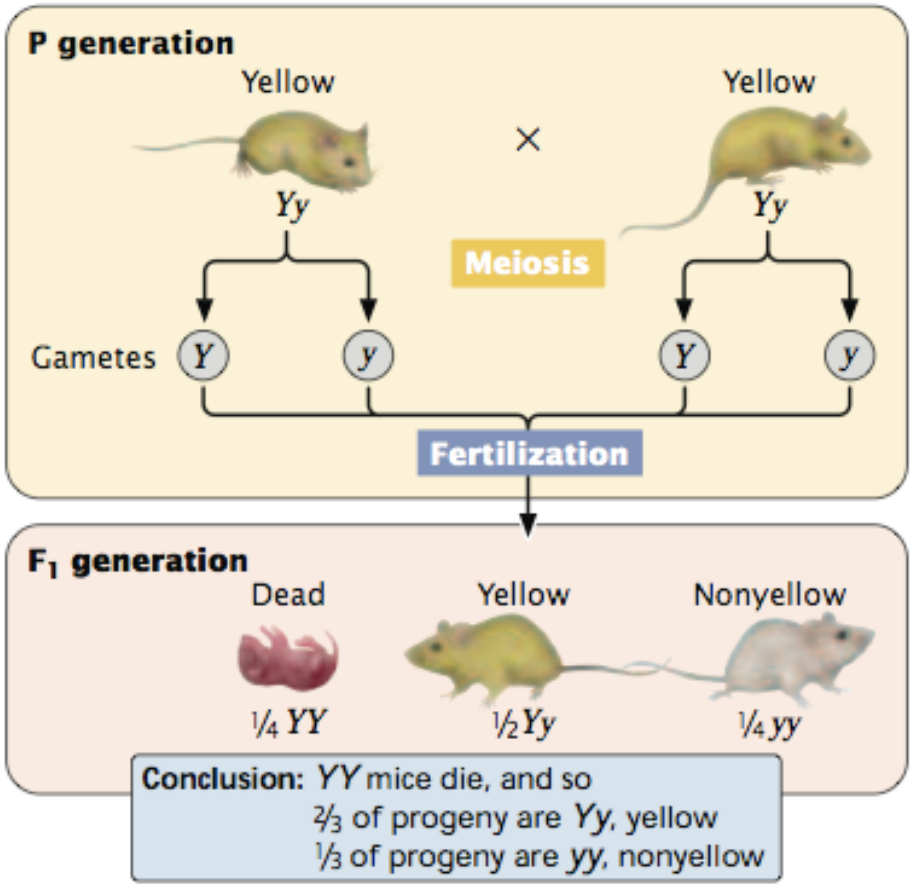
1/2 Yy - Amarelo

1/4 yy - Não amarelo

No entanto ocorre:

2/3 Yy – Amarelo

1/3 yy – Não amarelo



5.3 A 2 : 1 ratio among the progeny of a cross results from the segregation of a lethal allele.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Alelos Letais

- No exemplo anterior o alelo letal era recessivo uma vez que só causa a morte em indivíduos homozigóticos.

- Desta forma este alelo não afeta a sobrevivência da espécie, mas sim a cor, pois ***Y*** (amarelo) é dominante sobre ***y*** (não amarelo).

- Indivíduos ***Yy*** são amarelos e apenas os indivíduos ***yy*** são não amarelos.

- Os alelos letais podem ser dominantes. Nestes casos indivíduos homozigóticos e heterozigóticos para o alelo letal, morrem durante o desenvolvimento embrionário.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Alelos Letais

- Os alelos letais podem ser dominantes.

- Este tipo de alelos não podem ser transmitidos, pois o individuo morre durante o desenvolvimento.

- A única maneira de transmissão de alelos letais dominantes é no caso destes alelos se expressarem apenas depois da fase de reprodução, como no caso dos alelos responsáveis pela doença de Huntington.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Alelos Múltiplos

Quando mais de dois alelos (alelos múltiplos) podem estar presentes, num *locus*, dentro de um grupo de indivíduos, embora o genótipo de cada indivíduo diploide continua apenas com dois alelos no *locus*.

A transmissão de característica codificadas por alelos múltiplos é igual à transmissão de características codificadas por dois alelos. Apenas há mais variedade de genótipos e fenótipos possíveis.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Alelos Múltiplos

Exemplo: Grupo sanguíneo ABO

Três alelos comuns definem o grupo sanguíneo ABO:

I^A : codifica para o antigénio A

I^B : codifica para o antigénio B

i : codifica para não antigénio (O)

Relação de dominância entre alelos ABO:

$I^A > i$, $I^B > i$, $I^A = I^B$

Modificações aos princípios básicos da Genética

Alelos Múltiplos

Phenotype (blood type)	Genotype	Antigen type	Antibodies made by body
A	$I^A I^A$ or $I^A i$	A	B
B	$I^B I^B$ or $I^B i$	B	A
AB	$I^A I^B$	A and B	None
O	ii	None	A and B

- ✓ 4 tipos de Fenótipo
- ✓ 6 tipos de Genótipo

Modificações aos princípios básicos da Genética

Alelos Múltiplos

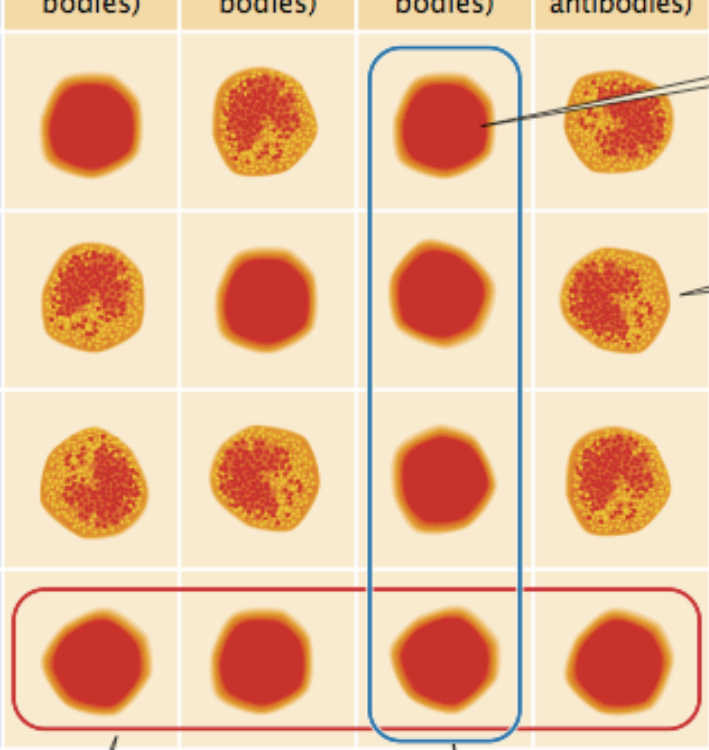
(a)

Phenotype (blood type)	Genotype	Antigen type	Antibodies made by body
A	$I^A I^A$ or $I^A i$	A	B
B	$I^B I^B$ or $I^B i$	B	A
AB	$I^A I^B$	A and B	None
O	ii	None	A and B

(b)

Blood-recipient reactions to donor-blood antibodies

A (B anti-bodies)	B (A anti-bodies)	AB (no anti-bodies)	O (A and B antibodies)



Red blood cells that do not react with the recipient antibody remain evenly dispersed. Donor blood and recipient blood are compatable.

Blood cells that react with the recipient antibody clump together. Donor blood and recipient blood are not compatible.

Type O donors can donate to any recipient: they are *universal donors.*

Type AB recipients can accept blood from any donor: they are *universal recipients.*

5.5 ABO blood types and possible blood transfusions.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Interação Genética

Interação entre genes de diferentes *loci* contribui na determinação de uma única característica fenotípica.

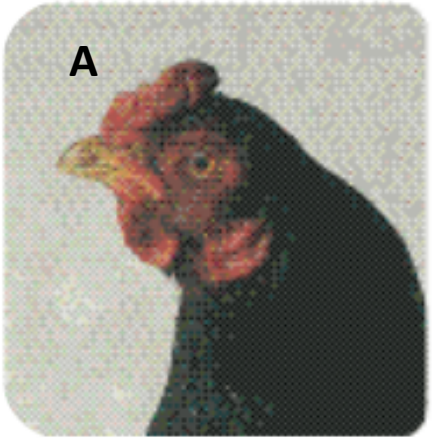
Normalmente os genes são independentemente expressos num fenótipo. Nestes casos, o fenótipo resultante de genes num determinado *locus* depende da presença de determinados genes noutro *locus* diferente (genes não alelicos).

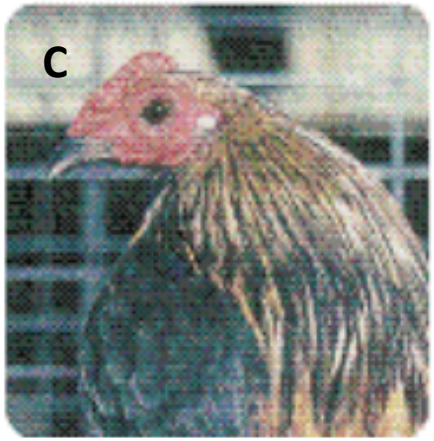
→ **Produção de novos fenótipos imprevisíveis.**

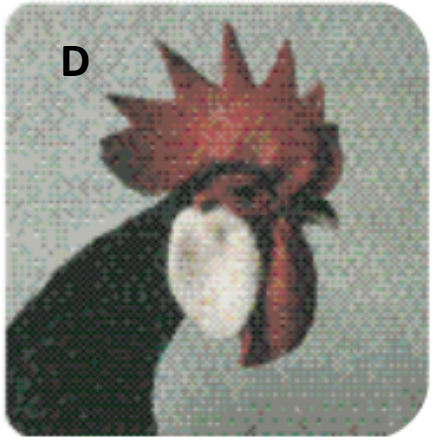
Modificações aos princípios básicos da Genética

Interação Genética

Exemplo: determinação da crista das galinhas







Genes em dois locus (R, r e P, p) interagem para determinar 4 tipos diferentes de crista nas galinhas

1. Galinha A: ***R_ P_***
2. Galinha B**:** ***R_ pp***
3. Galinha C: ***rr P_***
4. Galinha D: ***rr pp***

Modificações aos princípios básicos da Genética

Interação genética com epistasis

Ocorre quando o efeito da interação genética de um gene (*epistatic gene*) mascara (esconde) o efeito de outro gene (*hypostatic gene*) localizado num *locus* diferente (epistasis).

Este fenómeno é semelhante à dominância genética, excepto que na dominância os genes 'mascarados/escondidos' encontram-se no mesmo *locus* (genes alelicos).

Os genes epistaticos podem ser recessivos ou dominantes

Modificações aos princípios básicos da Genética

Interação genética

Epistasis Recessiva

Ocorre quando são necessários dois alelos do gene epistático para produzir efeito (mascarar/esconder) o fenótipo do gene hipostático.

Exemplo: determinação da cor de cães Labrador

Genotype	Phenotype
*B_ E_*	black
*bbE_*	brown (frequently called chocolate)
B_ee	yellow
bbee	yellow

ee – epistatic gene*:*
Impede a expressão dos genes *BB* ou *bb*

Modificações aos princípios básicos da Genética **Interação genética**

<u>Epistasis Recessiva</u> Exemplo: determinação da cor de cães Labrador

Cruzamento de um labrador preto homozigótico com um labrador amarelo homozigótico:

e é um alelo epistatico recessivo uma vez que são necessárias 2 cópias do alelo para esconder os pigmentos pretos e castanhos

P	*BBEE* ×	*bbee*	
	black	yellow	
	↓		
F_1	*BbEe*		
	black		
	↓ Intercross		
F_2	$^9/_{16}$ *B_E_*	black	
	$^3/_{16}$ *bbE_*	brown	
	$^3/_{16}$ *B_ee*	yellow	$^4/_{16}$ yellow
	$^1/_{16}$ *bbee*	yellow	

Modificações aos princípios básicos da Genética

Interação genética

Epistasis Dominante

Ocorre quando é necessário apenas um alelo do gene epistático para produzir efeito (mascarar/esconder) o fenótipo do gene hipostático.

Exemplo: alelo ***W –*** gatos totalmente brancos

Ww & WW: mascaram os outros padrões de cores dos gatos, produzindo gatos totalmente brancos

ww : o efeito epistaticos não ocorre, e os gatos produzidos não são totalmente brancos

Modificações aos princípios básicos da Genética

Epistasis - resumo

Epistasis é o processo de mascarar a expressão de um gene através da ação de outro gene, num *locus* diferente.

- Gene epistatico promove o mascaramento
- O Gene hipostatico é mascarado
- Os genes epistaticos podem ser dominantes ou recessivos

Modificações aos princípios básicos da Genética

Interações entre sexo e hereditariedade

- O sexo de um indivíduo pode ter efeitos na expressão de determinados genes, localizados em cromossomas autossómicos.

- O sexo do progenitor através do qual foi herdada determinada característica pode afetar a expressão de determinado genes, localizados em cromossomas autossómicos.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Interações entre sexo e hereditariedade

- Características autossómicas influenciadas pelos sexo são herdadas de acordo com os princípios de Mendel, no entanto são expressas de diferentes formas consoante o sexo do individuo.

- Característica com maior penetrância num dos sexos

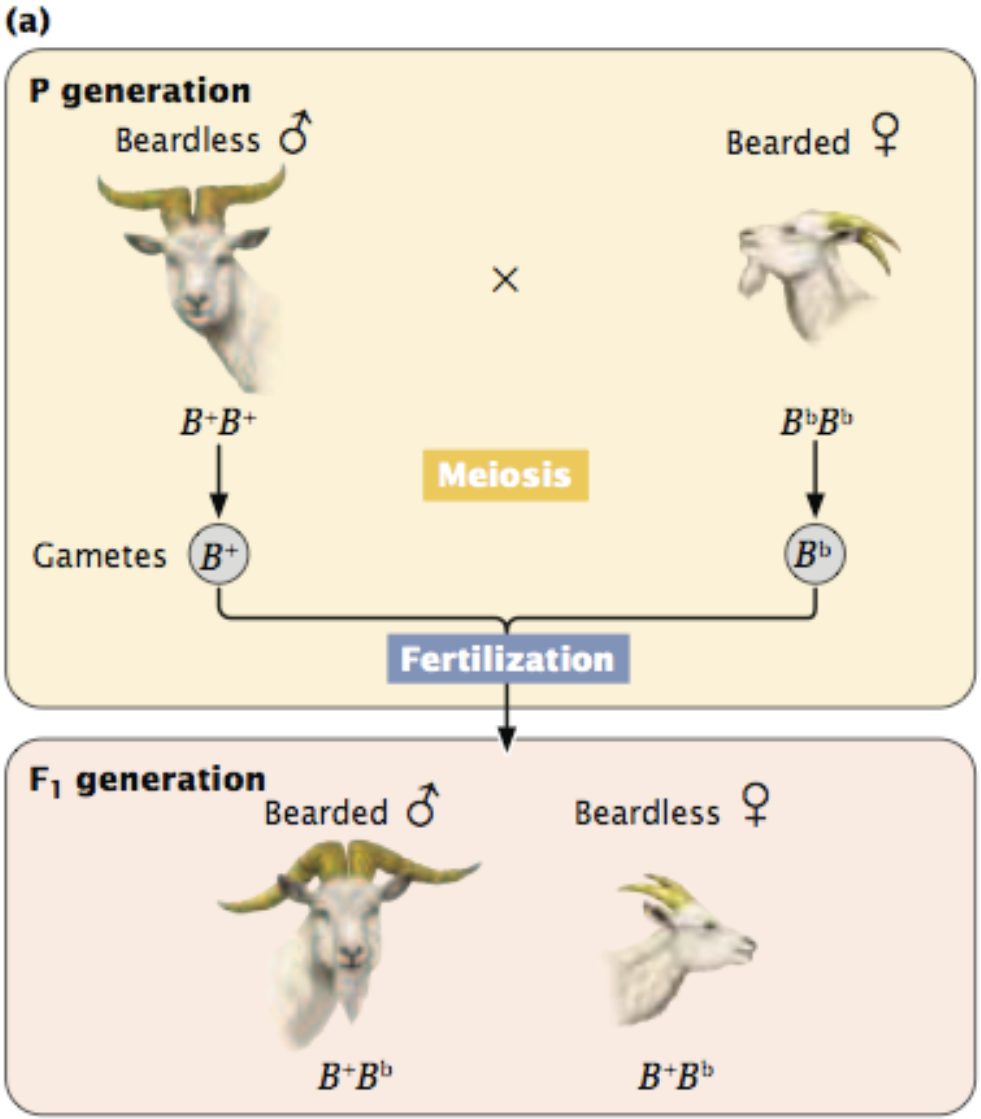
Exemplo: presença de barba nas cabras

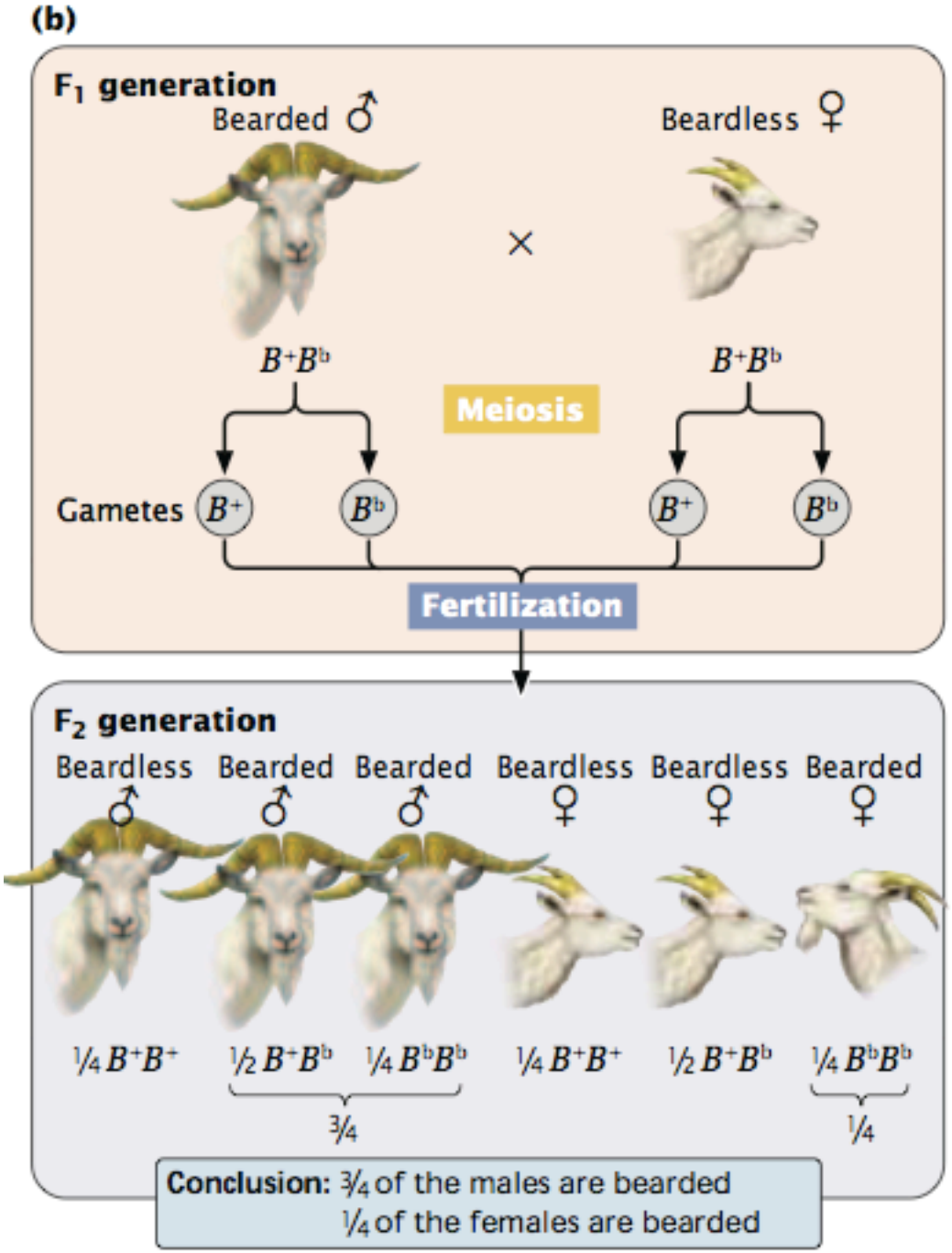
– gene autossómico B^b **:** dominante em machos e recessivo em fêmeas

Interações entre sexo e hereditariedade

Exemplo: presença de barba nas cabras

– gene autossómico ***B^b*** **:** dominante em machos e recessivo em fêmeas





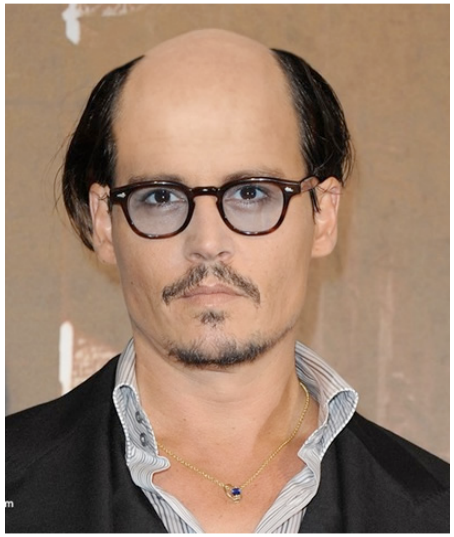
Gene B^b

Dominante em machos, recessivo em fêmeas:

- Todos os machos F1 têm barba

- Todas as fêmeas F1 não têm barba

Modificações aos princípios básicos da Genética



Interações entre sexo e hereditariedade

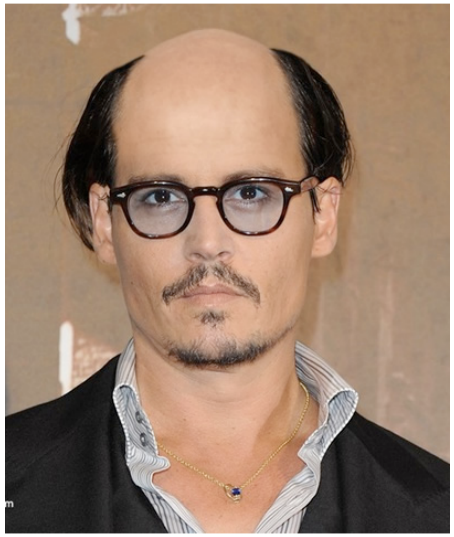
Exemplo em humanos

Careca: perda prematura de cabelo

- Característica autossómica dominante em homens e recessiva em mulheres

- Característica com menor penetrância em mulheres

Modificações aos princípios básicos da Genética



Interações entre sexo e hereditariedade

Exemplo em humanos

Careca: perda prematura de cabelo

- Em homens manifesta-se mais fortemente, sendo o fenótipo em mulheres mais suave, com perda de algum cabelo

- Pode ser herdada de ambos os progenitores

- A expressão do alelo responsável é potenciada pela presença de hormonas masculinas

- Homens castrados enquanto crianças raramente ficam carecas

Modificações aos princípios básicos da Genética

Interações entre sexo e hereditariedade

Características limitadas a um dos sexos:

- Genes autossómicos que se expressam apenas num sexo

- Como a característica é autossómica, os genótipos de machos e fêmeas são iguais, no entanto os fenótipos produzidos por estes genótipos são diferentes em machos e fêmeas.

Exemplo: plumagem dos galos

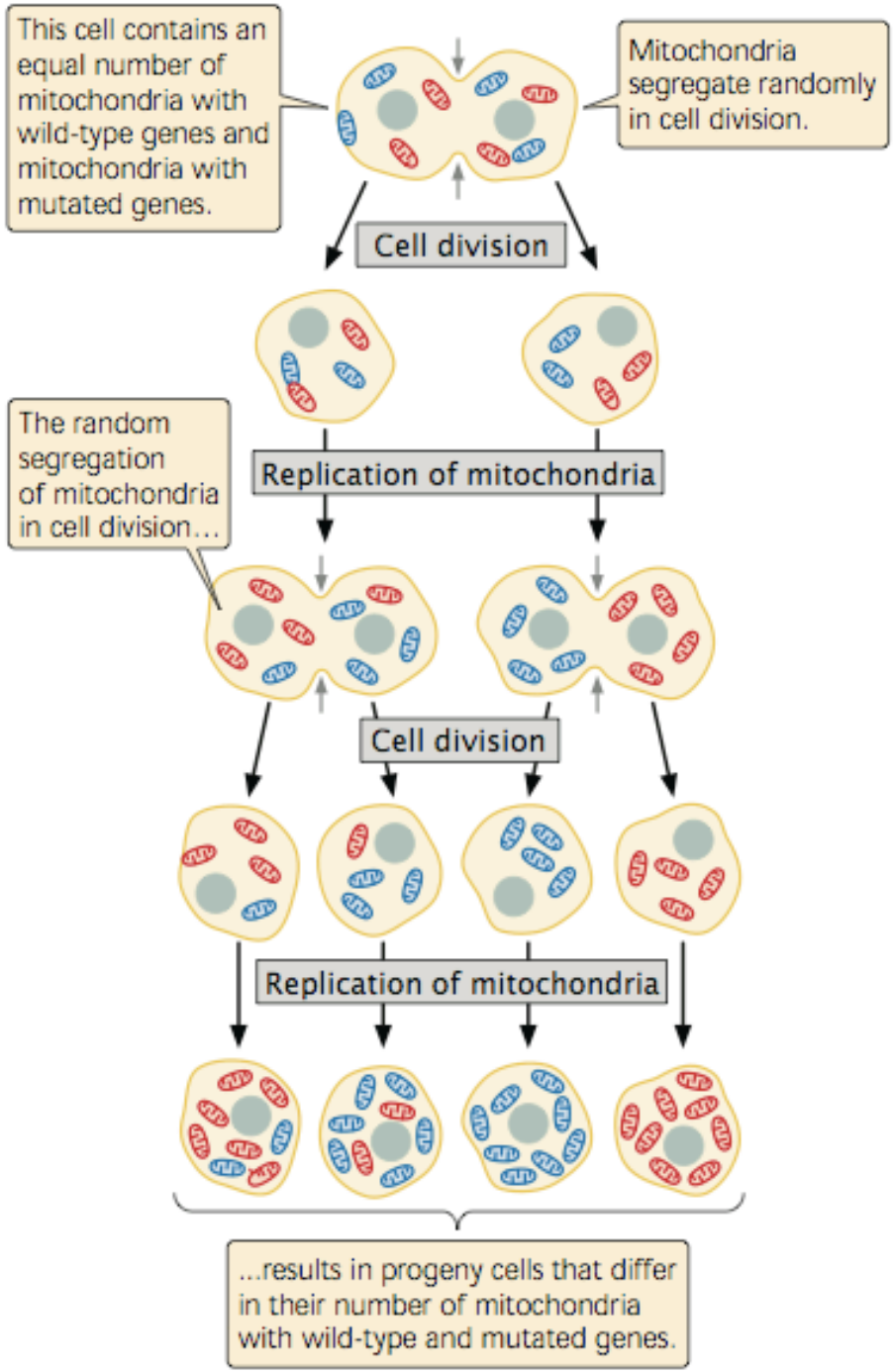
Modificações aos princípios básicos da Genética

Herança citoplasmática

- Os genes econtram-se maioritariamente no núcleo das células, no entanto, algumas características de um organismo são codificadas por genes que se encontram no citoplasma (nas mitocôndrias e nos cloroplastos).

- Estas características exibem uma herança citoplasmática

- Estas características são herdadas de apenas um progenitor, normalmente da mãe



Mitocôndrias com mtDNA normal (vermelho);
Mitocôndrias com mtDNA mutado (azul).

A herança de características codificadas pro genes do citoplasma exibe frequentemente uma grande variação fenotípica porque as células progenitoras e cada uma das células descendentes contém porções diferentes de genes citoplasmáticos.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Efeito Genético Materno

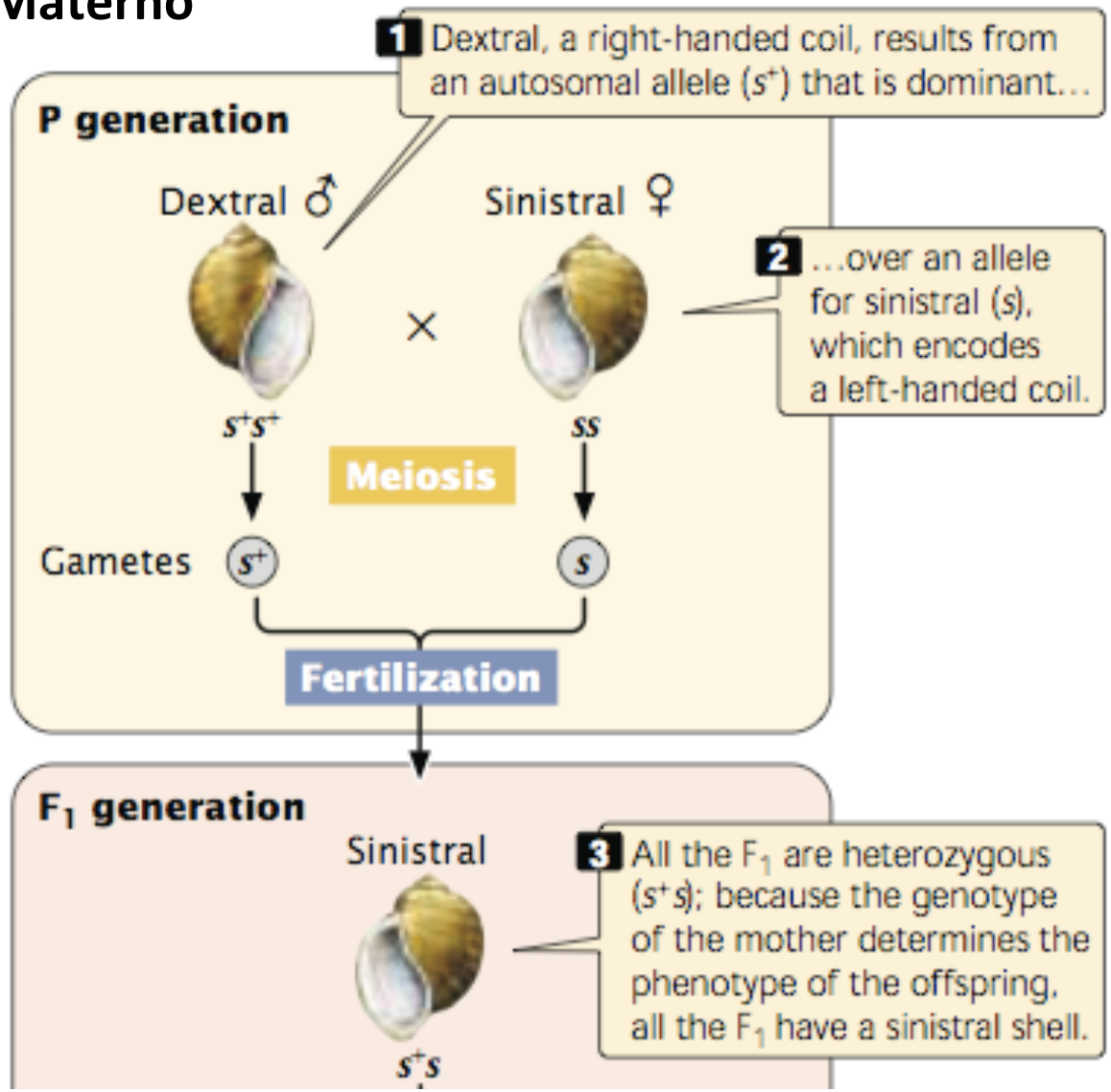
- É um fenómeno que é muitas vezes confundido com a herança citoplasmática.

- Nestes casos o fenótipo da descendência é determinado pelo genótipo materno.

- Os genes são herdados de ambos os progenitores, no entanto o fenótipo da descendência não é determinado pelo seu próprio genótipo mas sim pelo genótipo materno.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Efeito Genético Materno



Modificações aos princípios básicos da Genética

Imprinting Genómico

A expressão de um gene é influenciada pelo sexo do progenitor que transmitiu esse gene à descendência.

O Imprinting num individuo é também construído durante o seu desenvolvimento, tendo em conta o ambiente

O *imprintig* pode ser epigenético

Modificações aos princípios básicos da Genética

Imprinting Genómico

- Apenas um dos genes herdados (apenas um dos alelos) é expresso devido ao silenciamento epigenético (hipermetilação do DNA), e não devido a relações de dominância entre os alelos.

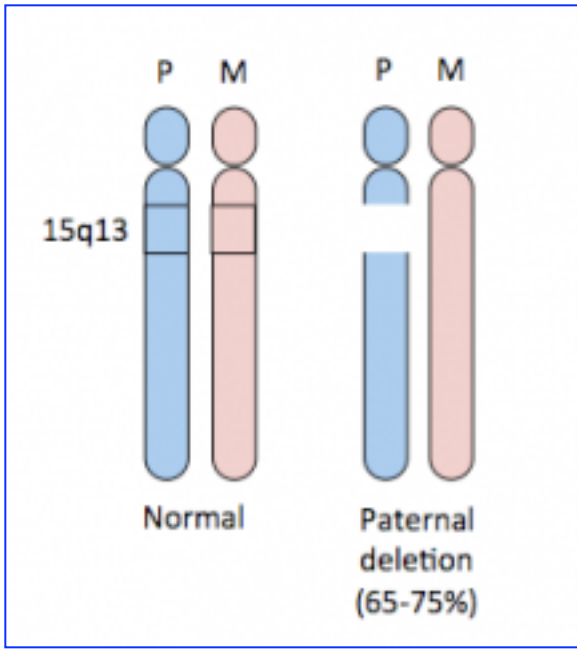
- A expressão diferencial do material genético depende se este é herdado de um progenitor masculino ou feminino.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Imprinting Genómico

Exemplo em humanos:

Síndromes de Prader-Willi & Angelman



Mãos e pés de tamanho reduzido;
Estatura baixa;
Desenvolvimento sexual deficiente;
Atraso mental;
Apetite voraz

Sorriso constante; Incapacidade de controlar os músculos da face;
Boca anormalmente grande;
Convulsões

Modificações aos princípios básicos da Genética

Imprinting Genómico

Exemplo em humanos: Síndromes de Prader-Willi & Angelman

- A deleção é sempre herdada do pai em pessoas com síndrome Prader-Willi

- Quando esta deleção é herdada da mãe, a descendência é afetada com síndrome Angelman.

- Esta deleção tem efeitos severos no fenótipo humano, no entanto os efeitos dependem de qual o progenitor que contribuiu para a deleção.

Modificações aos princípios básicos da Genética

Influência do sexo na hereditariedade (resumo)

Genetic Phenomenon	Phenotype Determined by
Sex-linked characteristic	genes located on the sex chromosome
Sex-influenced characteristic	genes on autosomal chromosomes that are more readily expressed in one sex
Sex-limited characteristic	autosomal genes whose expression is limited to one sex
Genetic maternal effect	nuclear genotype of the maternal parent
Cytoplasmic inheritance	cytoplasmic genes, which are usually inherited entirely from only one parent
Genomic imprinting	genes whose expression is affected by the sex of the transmitting parent

Modificações aos princípios básicos da Genética

Efeitos do ambiente na expressão genética

A expressão genética e portanto o fenótipo de um individuo pode depender das condições ambientais em que se encontra:

Exemplo: Pigmento preto nos coelhos – *alelo himalayan*

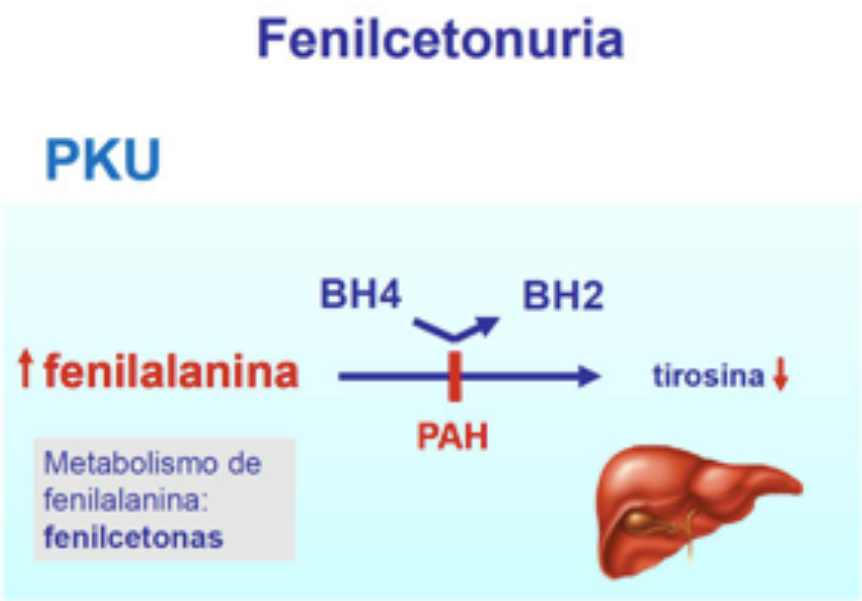
Só é expresso abaixo dos 25 graus Celcius.

Criado a 20 graus ou menos

Criado a a temperaturas acima dos 30 graus

Modificações aos princípios básicos da Genética

Efeitos do ambiente na expressão genética

Exemplo em Humanos: Fenilcetonúria

- Alelo recessivo autossómico que causa atraso mental
- Para prevenir os efeitos deve-se submeter a criança afetada a uma dieta baixa em fenilalanina